

Jugando a la ruleta rusa en cabeza ajena: graves discrepancias en los ECAs de los nuevos antitrombóticos



Lo decimos muchas veces: los médicos tomamos con cada vez más ligereza **decisiones duras con evidencias blandas**.

Tratar a un paciente con un medicamento que puede producirle una hemorragia cerebral es una decisión dura que requiere muchas garantías sobre su indicación. Sin embargo, las evidencias científicas que se exigen por parte de los reguladores son cada vez más débiles; y los médicos, una vez se ha introducido el fármaco, somos simples [fashion victims](#): la prescripción dependerá más del grado de promoción que de las propiedades objetivas del fármaco.

Las evidencias que utilizamos los médicos son blandas por varios motivos:

(1) **informan del efecto promedio de los medicamentos en pacientes promedio**: pensar que el medicamento será útil para nuestro paciente requiere un salto epistemológico ciertamente arriesgado del que no se suele ser consciente.



(2) [la mayoría de los medicamentos son inútiles para la mayoría de los pacientes](#): un 33% porque no cuentan con evidencias de calidad que sustenten su utilización; otro 33% porque causan más daño que beneficio; y del 33% de medicamentos con evidencias suficientes para su utilización, la mayoría no funcionarán con el paciente que tenemos

delante*



<http://www.thennt.com/>

*por ejemplo, [el número de pacientes necesario a tratar para que 1 se beneficie del tratamiento anti-hipertensivo](#) es de: 125 para evitar una muerte; 67 para evitar un ictus o 100 para evitar un evento isquémico; el resto, es decir, 124 en el caso de la muerte, 66 del ictus o 123 del infarto o la angina, son personas tratadas inútilmente o bien porque les sucederá lo que se quiere evitar de todas formas, o bien porque no les iba a pasar nada aunque no se trataran.



(2) **los ensayos clínicos patrocinados (que son la gran mayoría) tienden a exagerar tanto la eficacia como la seguridad de los fármacos** debido a que introducen sesgos muy difíciles de detectar. Se calcula que [la mitad de los resultados de los ensayos clínicos que han demostrado efectividad, publicados en las mejores revistas, serán revocados con el tiempo](#) y se demostrará que los resultados estaban sesgados.

(3) **los instrumentos de síntesis del conocimiento**, desde los más narrativos -como los editoriales de las revistas o los artículos de revisión de expertos- a los más técnicos -como las revisiones sistemáticas, los meta-análisis o las GPC- **tienden a conferir a los resultados de la investigación científica más validez de la real** (debido a la acumulación de conflictos de interés, sesgos de publicación, etc...) consolidando unas recomendaciones, con mucha frecuencia, realmente problemáticas: una falacia de racionalidad; un [delirio tecnocientífico](#).



Todo el sistema acumula tal magnitud de infradeterminación en cada paso que cuando el conocimiento llega al decisor final, el médico prescriptor, las garantías para el paciente son mínimas.

Aun así, los médicos, gracias al poder persuasivo de la publicidad, actúan cada vez con más sobreconfianza cuando prescriben un fármaco.

Hoy en día, sobre todo con la prescripción de determinadas moléculas, **el acto de prescribir es casi como jugar a la ruleta rusa en cabeza ajena.**

Los pacientes, por supuesto, ignoran la infradeterminación que define la mayoría de las decisiones clínicas.

Lo cual es, obviamente, injusto: si van a jugar con mi cabeza me gustaría poder negarme o saber, al menos, cuántas balas hay en la recámara.



Hemos hablado recientemente de las polémicas que atenazan a dos de los más vendidos nuevos anticoagulantes: el [Pradaxa](#) y el [Xarelto](#).

Hay dudas razonables sobre la validez de los datos de los ensayos clínicos en los que se ha basado su introducción al mercado. Los posibles sesgos se están conociendo cuando hay millones de personas ya tratadas lo que puede implicar que podría haber miles de pacientes que han sufrido eventos adversos graves que podían haberse evitado si el sistema de conocimiento biomédico actuara con más garantías.

Al igual que los nuevos anticoagulantes, los nuevos antitrombóticos son una familia de caros fármacos, potencialmente peligrosos debido a su capacidad de producir hemorragias

En una [reciente carta publicada en el JAMA of Internal Medicine](#) (y que [hemos conocido gracias a una reseña](#) del muy recomendable [SIETES/Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud de la Fundació Institut Català de Farmacologia que dirige el Profesor Laporte](#)) se denuncia una **discrepancia entre los registros que figuran en manos de los reguladores y lo que se publica en las revistas científicas: el número de pérdidas**

¿Qué significan las pérdidas en un ensayo clínico?

Las pérdidas son **participantes que han abandonado el experimento** y que, por tanto, no aportan datos al estudio: los datos que faltan pueden reducir la potencia y la eficiencia del experimento, pero también puede conducir a resultados sesgados.

Por ejemplo, si los pacientes que experimentan una alta toxicidad son más propensos a abandonar el ensayo, es probable que la calidad de vida se sobre-estime y la toxicidad se sub-estime.

Los participantes sin datos, porque han abandonado el experimento, son un subconjunto no aleatorio de la muestra cuya existencia aumenta el riesgo de estimaciones sesgadas de los efectos del tratamiento.

Por eso, saber el número de pacientes que han abandonado los estudios es muy importante: por encima de un cierto nivel posiblemente se deban invalidar los resultados.

Las recomendaciones CONSORT, un consenso de expertos en MBE, especifican que **es necesario comunicar el número de pérdidas durante el seguimiento**, pero no definen un umbral máximo que ponga en peligro las conclusiones.

La FDA [publicó recientemente una revisión](#) sobre las faltas observadas en el seguimiento de los participantes en los grandes ensayos clínicos con fármacos antitrombóticos

(incluyendo los nuevos anti-coagulantes Pradaxa y Xarelto), basada en métodos bien definidos.

Pues bien, en la carta del JAMA que estamos comentando, **los investigadores comparan las tasas de pérdidas encontradas en los registros de la FDA con las que fueron publicadas en los artículos científicos** que divulgaron los resultados.

La revisión de la FDA incluyó 21 ensayos, 270.000 pacientes observados durante una duración mediana de 20 meses (8-43).

Se puede observar que **las tasas de pérdidas en el seguimiento calculadas en la revisión de la FDA** [mediana 13%, margen de 2% a 23%) **son más elevadas que las publicadas** (mediana 0,3%, margen de 0,005% a 2%).

Las diferencias son tan importantes que **no había correlación alguna entre las tasas publicadas y las determinadas por la revisión de la FDA** de cada uno de los ensayos.

Por ejemplo:

– **Ensayo clínico ARISTOTLE** con el antitrombótico **apixaban (Eliquis)** y 18201 pacientes: las pérdidas que aparecen en la publicación son del 0,4%; las reales determinadas por la FDA, del 15%

– **Ensayo clínico RELY** con el nuevo anticoagulante **dabigatran (Xarelto)** con 18113 pacientes: pérdidas publicadas, 0,1%; pérdidas reales determinadas por la FDA, 9%

– **Ensayo clínico ROCKET-AF** con el nuevo anticoagulante **rivaroxaban (Pradaxa)** con 14264 pacientes: pérdidas publicadas, 0,2%; pérdidas reales determinadas por la FDA, 22%

– **Ensayo clínico TRILOGY** con el antitrombótico **prasugrel (Eficient)** y 9452 pacientes: pérdidas publicadas 0,1%; pérdidas determinadas por la FDA, 21%



Pueden verse todos los ensayos analizados en la tabla de arriba

Sucede que **las diferencias entre las tasas de abandono publicadas y las reales son mucho mayores que las que existen entre los dos brazos analizados en los ensayos:** diferencia media de 1,3% (mediana 1,0%; margen de 0,2% a 3,0%).

Es decir, **los resultados obtenidos en los ensayos clínicos que han servido para demostrar la efectividad y seguridad de estos fármacos, podrían deberse a las amplias diferencias encontradas en el seguimiento y no a diferencias reales en su efectividad.**

De facto, **estos datos inhabilitan los resultados.**

Como aparece en la reseña de SIETES:

“Los autores recomiendan que las tasas incompletas de seguimiento deben ser consideradas estimadores tan críticos como el valor de p de la fiabilidad de los resultados de un ensayo.”

La FDA ya inhabilitó los resultados del ensayo ATLAS, con una tasa de retirada publicada de 0,3% y calculada en la revisión de la FDA de 20%. El comité asesor de la FDA recomendó no aprobar rivaroxabán para el tratamiento del síndrome coronario agudo por esta razón, y la FDA siguió el consejo.

En la tabla se puede apreciar una diferencia del mismo orden para el ensayo PLATO realizado con el ticagrelor (Brilique): ¿por qué se rechazó el rivaroxaban para la angina y se ha aceptado el ticagrelor?

En fin, palos de ciego mientras no se exija más rigor en la

realización de los ensayos clínicos.

Y ese rigor va a ser muy difícil mientras sean las propias empresas que han desarrollado las nuevas moléculas las encargadas de realizar los ensayos clínicos que tiene que juzgar su eficacia y seguridad.

Las compañías farmacéutica no pueden ser juez y parte

¿En qué estábamos pensando cuando creíamos que las compañías iban a ser imparciales a la hora de demostrar la eficacia y la seguridad de fármacos en los que han gastado mucho dinero y tiempo?

Mientras no cambie el sistema, muchas decisiones con medicamentos seguirán siendo muy parecidas a jugar a la ruleta rusa en cabeza ajena.